

UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DIE WIRKUNG ORGANSPEZIFISCHER SUBSTANZEN AUF DIE SPÄTFOLGEN
DER IM EXPERIMENT GESCHÄDIGTEN LEBERN VON ALBINORATTEN

Birgit Wigge

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551924_0051

Aus der Medizinischen Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität München
Vorstand: Professor Dr. K. ULLRICH

UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE WIRKUNG ORGANSPEZIFISCHER SUBSTANZEN AUF DIE SPÄTFOLGEN
DER IM EXPERIMENT GESCHÄDIGTEN LEBERN VON ALBINORATTEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der veterinär - medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig - Maximilians - Universität
München

von
Birgit Wigge
aus
Hagen / Nordrhein - Westfalen

München 1974

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München**

Dekan:	Professor Dr. E. Dahme
Referent:	Professor Dr. K. Ullrich
Korreferent:	Professor Dr. J. v. Sandersleben

Tag der Promotion: 22. Februar 1974



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. VORWORT	1
B. LITERATUR	3
I. Histologie	
a) Die Zelle	3
b) Die Leber und ihre Zellen	4
II. Pathologie	4
a) Verfettung	4
b) Zirrhose	5
III. Beeinflussung der experimentell geschädigten Leber durch Leberzellpräparate	6
IV. Verteilungsprinzipien injizierter Fremdgewebe	7
V. Herstellung der cytoplasmatischen Präparate	8
VI. Hypothesen der Wirksamkeit der cytoplasmatischen Therapie	8
a) Unspezifische Eiweißtherapie	8
b) Stoffwechselaktivitäten	8
c) Hormone	9
d) Protoplasmabestandteile	9
VII. Therapiemöglichkeiten der Zelluartherapie	10

	Seite
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
I. Material und Methodik	11
II. Vorversuche	13
III. Erläuterung der Tabellen	14
a) Tabellen	15
IV. Hauptversuche	18
a) Tabellen	20
b) Abbildungen	30
D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	33
E. ZUSAMMENFASSUNG	35
F. LITERATURVERZEICHNIS	37
LEBENS LAUF	

A. VORWORT

Erst in den letzten Jahrzehnten ist die Zellulartherapie durch vermehrte wissenschaftliche Forschung zu einem feststehenden Begriff geworden. Die Ursprünge dieser Therapie lassen sich jedoch bis ins Altertum zurückverfolgen.

So sind Beispiele von Übertragungen tierischen Gewebes auf den Menschen in allen Hochkulturen der Antike beschrieben. Demnach reicht die Entwicklung dieser Therapie von Hippokrates (6), der schon Implantationen von Froschhautteilen auf den Menschen vorgenommen hat, über Plinius den Älteren (6), der in seinem Werk "Historia Naturae" den Gebrauch organischer Teile oder Extrakte zu therapeutischen Zwecken erwähnt, bis hin zu den chinesischen Ärzten, die seit dem 3. Jahrhundert, n.Chr., die Plazenta in Form von Pillen, Pasten oder Pulvern als Stimulans bei depressiven Zuständen, Epilepsie und Frigidität angewendet haben.

Das in der medizinischen Wissenschaft "dunkle" Mittelalter weist kaum Überlieferungen der Zellulartherapie auf. Erst Paracelsus (31) soll im 16zehnten Jahrhundert Kranken Gewebe von Verstorbenen eingesetzt haben, um deren magnetische Kräfte zu übertragen.

Die moderne medizinische Anwendung der Zellulartherapie beginnt erst mit dem Marburger Anatomen und Chirurgen Bünger (1818) (32), dem eine Hauttransplantation vom Oberschenkel auf die Nase eines Patienten erfolgreich gelang.

Die wissenschaftlich begründete Methode der sogenannten Epidermis-Pfropfung wurde von Reverdin (1920) eingeführt und von Thiersch erweitert und verbessert (32).

Als erste endokrine Drüsenimplantation übertrug der Göttinger Physiologe Berthold (1849) (32) die Hoden von Hähnen auf Kapaune, wodurch er die Kastrationsfolgen kompensieren konnte.

Diese Periode der Implantation ganzer Gewebsstücke wurde durch die von dem Breslauer Chirurgen Küttner (22) im Jahre 1912 eingeführte Injektionsmethode ergänzt. Er erzielte mit einer Emulsion von Schilddrüsengewebe in Ringerlösung hervorragende Therapieerfolge.

Auf dieser Methode beruht auch die allgemein bekannte "Niehanssche Zellulartherapie" (28,29). Niehans, der gern als der "Vater der Zellulartherapie" angesehen wird, hat jedoch nicht nur endokrine Organe zur Verimpfung benutzt.

In der Öffentlichkeit weniger bekannt ist die "cytoplasmatische Therapie", die Theurer (1950) aus der Zellulartherapie entwickelte. Hierbei kommen keine Implantationen von ganzen Zellen oder Gewebestücken (Filatow) (32) zur Anwendung, sondern lediglich die hochmolekularen Körper der Zelle (41).

Eine große Anzahl von Präparaten, sei es in Form von Trockenzellen oder Dilutionen, Einzel- oder Mischpräparaten sind nach dem Prinzip der cytoplasmatischen Therapie hergestellt und unter dem Namen " Revitorgan"*zusammengefaßt worden.

In der vorliegenden Arbeit gelangten die Präparate Revitorgan Nr. 2 das Leber von Foeten und Jungtieren als Mischung enthält und das Präparat Revitorgan Nr. 63, bestehend aus Organkombinationen von Niere, Herz, Aorta, Leber, Milz, Pankreas, Nebenniere, Schilddrüse und Plazenta, zur Anwendung.

Als Angriffspunkt dieser Therapie wurde die experimentell geschädigte Rattenleber gewählt, da der Grad einer Veränderung dieses Organs im histologischen Präparat besonders gut darstellbar ist.

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, nachzuweisen, ob die Präparate Nr. 26 und Nr. 63 in der Lage sind eine experimentell geschädigte Leber vor Spätschäden zu bewahren.

* vitOrgan Arzneimittelfabrik Dr. Theurer KG Ruit b. Stuttgart

B. LITERATUR

I HISTOLOGIE

a) DIE ZELLE

Um den Mechanismus dieser Therapieform deutlich darlegen zu können, ist es wichtig, - die Zelle -, die sowohl den Angriffspunkt als auch das Therapeutikum darstellt, zu betrachten.

Obwohl in Form und Größe unterschiedlich, lassen sich doch für alle tierischen Zellen einheitliche Normen aufstellen (12). Eine Oberflächenmembran schützt den Protoplasmabezirk mit dem darin befindlichen Kern. Dieser wiederum ist gegen das Protoplasma durch eine Doppelmembran abgeschirmt. Der Kerninhalt besteht aus einem nukleinsäurereichen Chromatingerüst, dem Kernsaft und mehreren Kernkörperchen (12).

Das Protoplasma, auch Cytoplasma oder Zelleib genannt, setzt sich aus dem Grund- oder Hyaloplasma zusammen, das einerseits als Aufschwemmungsmedium dient, aber auch aktiv an dem Stoffwechselgeschehen der Zelle in Form der Enzyme des Emden- Meyerhof- Abbaus und der Glykolyse beteiligt ist (12,18).

Das Paraplasma als Gesamtheit der toten Bestandteile der Zelle beinhaltet Fette, meist Neutralfette, Glykogen und EiweißBeinschlüße.

Nur in bestimmten Zellarten sind in das Hyaloplasma besondere Funktionsgebilde eingelagert, die auch als Metaplasma bezeichnet werden.

Das endoplasmatische Retikulum schließlich umfasst die Gesamtheit der Zytomembranen (12).

Besondere Bedeutung im Stoffwechsel der Zelle besitzen die Mitochondrien, die aus Eiweiß und Lipiden aufgebaut sind (33).

Sie sind Träger zahlreicher Enzymsysteme, an deren erster Stelle wohl die Atmungskette zu nennen ist. Das Enzymsystem läßt sich selbst noch in den Fragmenten der Mitochondrien nachweisen.

Neben den Enzymen der Atmungskette sind noch die Enzyme des Zitronensäurezyklus und die Enzyme des Fettsäureabbaus als besonders wichtige Bestandteile der Mitochondrien hervorzuheben.

b) DIE LEBER UND IHRE ZELLEN

Die Leberzelle, eine hochdifferenzierte Parenchymzelle, entspricht dem Grundschemata des Vorangegangenen. Die Leberzellen sind relativ groß, von polyedrischer Form, mit zentral gelegenen Kern (12). Als Ausdruck einer großen Stoffwechselaktivität lassen sich die häufig vorkommenden Kernverdoppelungen, die geringe Anzahl der Innenlamellen und der Mitochondrienreichtum werten (18). Die Cytoplasmagranula bestehen aus Fetttropfchen, Glykogen und gelb- braunem Bilirubin.

Die Zellen selbst sind läppchenartig angeordnet. Sie grenzen einerseits an die Blutkapillaren, deren Endothelzellen zum großen Teil zu Kupffer'schen Sternzellen ausdifferenziert sind. Zwischen ihnen bestehen die sogenannten Disseschen Räume. Andererseits grenzen sie an die Gallenkapillaren, die durch Vertiefung zweier benachbarter Leberzellen entstehen (12) und erst an der Läppchenperipherie ein eigenes, niedriges Epithel bekommen.

Schon der Aufbau der einzelnen Leberzellen deutet auf die wichtige Funktion der Leber im Stoffwechselgeschehen des Organismus hin. Durch ihre zentrale Stellung im Auf-, Um- und Abbau der Proteine, Kohlenhydrate und Fette, sowie bei der Ausscheidung giftiger Substanzen ist die Leber sehr anfällig gegen Imbalancen im Stoffwechsel.

II PATHOLOGIE

a) VERFETTUNG DER LEBER

Die Verfettung der Leber kann grundsätzlich auf zwei Formen zurückgeführt werden.

Die großtropfige Verfettung ist zumeist bei Unstimmigkeiten im Fetthaushalt, also einem Überangebot an Fetten oder beim Fehlen essentieller lipotroper Substanzen wie Cholin, Zystin oder Methionin, festzustellen (7).

Die kleintropfige Verfettung oder auch fettige Degeneration genannt findet man zumeist bei Schädigung durch toxische Ein-

flüsse (7). Die Degeneration der Parenchymzellen, sei sie durch Phosphor, Kupfer, Tetrachlorkohlenstoff oder pflanzliche Gifte herbeigeführt, zeigt sich zunächst im Sichtbarwerden von Fetttropfchen (16), da die Zelle nicht mehr in der Lage ist das Fett abzutransportieren oder umzubauen. Es kommt zu Entmischungsprozessen, Vakuolisierungen und später auch zu Zellkernveränderungen (7,16).

Makroskopisch ist die Leberverfettung deutlich an einer gelblichen Verfärbung des Organs zu erkennen, mit der meist gleichzeitig eine Schwellung des Organs verbunden ist. Die Leberzirrhose kann neben der Verfettung bestehen, oder aus einer solchen als Spätstadium hervorgehen (7).

b) ZIRRHOSE

Die Leberzirrhose selbst kann man in eine postdystrophische und eine postnekrotische Zirrhose unterteilen, wobei die postdystrophische Zirrhose meist gleichmäßig intra- und interlobuläre Bindegewebszubildungen aufweist und zu einer allgemein höckrigen Schrumpfung des Organs führt (7). Die postnekrotische Zirrhose ist die Folge schwerster Schädigung des Parenchyms, wobei die Bindegewebszubildung eine ganz erhebliche ist. Die regenerativen Hyperplasien können bis zu adenomartigen Gebilden heranreifen.

Andererseits lassen sich die hypertrophische, Hanotsche Form und die atrophische, Laenneesche Form der Zirrhose voneinander unterscheiden, wobei die letztere mit Ausnahme des Pferdes die häufigste bei unseren Haussäugetieren ist.

Neben den obengenannten Schädigungen der Leber gibt es noch mannigfaltige, durch Erreger jeglicher Genese hervorgerufene Arten, jedoch würde eine Besprechung hierüber in diesem Rahmen zu weit führen.

III BEEINFLUSSUNG DER EXPERIMENTELL GESCHÄDIGTEN LEBER DURCH LEBERZELLPRÄPARATE

Im Hinblick auf die Anfälligkeit der Leber gegenüber Stoffwechselmängeln und Giften erscheint die wirkliche Insuffizienz dieses Organs noch relativ selten zu sein. Dies läßt sich wohl nur mit der großen Regenerationsfähigkeit der Leberzellen erklären.

Als Beispiel seien hier nur die Versuche von Marchand, Kalk und Wildhirt (26,17) erwähnt, die über weitgehend regenerierte Lebern nach schwersten Schädigungen berichten.

Deshalb erscheint es auch nicht verwunderlich, daß tierexperimentelle Versuche der Zellulartherapie an experimentell geschädigten Lebern zu den ältesten auf diesem Gebiet gezählt werden können.

Harbers (1954) (13) war der erste, der systematische Untersuchungen über die Wirkung der Zellulartherapie bei Lebererkrankungen anstellte. Er führte die Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff herbei. Ihm diente die Sterberate der Versuchs- und Kontrolltiere, sowie die Bromsulfaleinprobe als Wirkungsmesser. Sein Ergebnis zeigt deutlich den günstigen Einfluß sowohl der Frisch- als auch der Trockenzellen an.

Die Versuche von Oetzmann (30), Laudahn (24) und Hötzl (15), die sowohl ganze Leberzellen als auch deren Zellfragmente als Therapeutikum benutzten, ergeben übereinstimmend eine positive Beeinflussung der experimentell geschädigten Leber durch Gewebeeinjektionen.

In den Dissertationsarbeiten von Stöwor (40) und Fischer (10) konnte nach Schädigung der Leber durch Phosphor eine Neubildung der Zellen auf Grund von Trockenzellpräparaten festgestellt werden.

Marshak (25) und Walker (27) gelang der Beweis, daß einzelne Fraktionen des Lebergewebes, z.B. Chromatin, zu einer Erhöhung der Mitoserate führt.

IV VERTEILUNGSPRINZIPIEN INJIZIERTER FREMDGEWEBE

Untersuchungen über das Schicksal injizierter Gewebesubstanzen kommen in diesem Stadium der Unklarheit, was eigentlich mit den injizierten Fremdgeweben im Körper geschieht, große Bedeutung zu. Aus den Untersuchungen von Schmid (34,35,36) geht hervor, daß die Zellen oder Gewebepartikel schnell vom Ort der Injektion verschwinden. Dieses Verschwinden erfolgt wahrscheinlich durch Abbau und Phagozytose; gegen eine enzymatische Auflösung spricht die Kürze der Zeit. Jedoch ist der Abbau nicht vollständig, so lassen sich zum Beispiel an der Injektionsstelle und im regionalen Lymphknoten noch bis zu einem halben Jahr Partikelchen des injizierten Gewebes feststellen. Dabei sind es bevorzugt die Nukleinsäuren, die am Orte der Injektion länger verweilen (2).

Die intakten Zellen gehen durch Autolyse und Nekrobiose zu Grunde und verlieren durch Denaturation ihre Organspezifität, wobei biogene Amine als Zerfallsprodukte freigesetzt werden, die eine hohe Toxizität besitzen (41,42,43). Daraus geht hervor, daß die organspezifische Wirkung mit Sicherheit nicht von den intakten Zellen ausgeht, sondern, daß der Abbau intakter Zellen zu einer Freisetzung von toxischen Substanzen führt, die eher zu einer Belastungsphase (Rietschel, 32) des Organismus führen (41).

Je ausgiebiger die Zellen zerkleinert, d.h. je gründlicher die Desmolasen, die zellulären Wirkstoffe, aus ihrer Zellhaftung befreit sind, um so wirksamer ist das Zellpräparat (18). Eine therapeutische Wirkung ist demnach von molekularen Bestandteilen der Zelle zu erwarten.

Auf dieser Erkenntnis baute Theurer (1950) die cytoplasmatische Therapie auf. Im Gegensatz zur Zellulärtherapie, wie sie Niehans (28) bekannt gemacht hat, verwendet er keine Gewebsfragmente oder ganze Zellen, sondern aufgeschlossene Organkollagen von Jungtieren und Tierföten (41).

V. HERSTELLUNG DER CYTOPLASMATISCHEN PRÄPARATE

Unmittelbar nach der Schlachtung entnommene Organgewebe werden innerhalb kürzester Zeit, bevor die Autolyse einsetzen kann, bei Temperaturen um -200° durch flüssige Gase kältekonserviert (41). Die Vakuumhydrolyse in Verbindung mit der Gefriergetrocknung und der mechanischen Zerkleinerung gewährleistet eine Aufschließung der Zellsubstanzen bei gleichzeitiger Trocknung. So werden die hochmolekularen, chemischen Bestandteile der Zelle wie zum Beispiel Nukleinsäuren, Nucleoproteide, Lipoproteide und Polysaccharide ohne Denaturierung freigesetzt (41,42,43). Um allergischen Reaktionen aus dem Wege zu gehen sind Blut- und Serumbestandteile beseitigt worden (41).

VI HYPOTHESEN DER WIRKSAMKEIT DER CYTOPLASMATISCHEN THERAPIE

a) UNSPEZIFISCHE EIWISSTHERAPIE

Vielfach wurde die cytoplasmatische Therapie als unspezifisches Therapeutikum im Sinne einer unspezifischen Eiweißtherapie abgetan, doch schon 1954 gelang Kuhn und Knüchel (23), wie später auch Schmid, Schuster und Krebs (37) der Nachweis, daß die Wirkung der Zellpräparate an die Zellen gebunden ist, da bei reinen Eiweißpräparaten die Wirkung ausblieb.

b) STOFFWECHSELAKTIVITÄTEN

Verschiedene Autoren wie z.B. Kment und Mitarbeiter (19,20) sehen in der Stoffwechselaktivierung durch Zellpräparate den Hauptträger des therapeutischen Effekts. Die Quintessenz ihrer Versuche ergab eine Verjüngung alternden Gewebes. Als Beispiel seien hier nur die Spontanatmung von Leber, Herz und Nieren, die Elastizität der Sehnenfäden oder die Reißfestigkeit der Haut nach Gaben der Zellpräparate genannt.

c) HORMONE

Bei den aufgeschlossenen Organsubstanzen kommen auch Prohormone, Hormone (33), Vitamine, Fermente und Spurenelemente zur Wirkung. Jedoch ist ihr Anteil so gering, daß ihnen wohl nur ein therapeutischer Soforteffekt zugeschrieben werden kann (3,41).

d) PROTOPLASMABESTANDTEILE

Eine zellspezifische, cytotrope Wirkung erwartet man aber zurecht von Strukturmolekülen, die Bestandteile von zellspezifischen Organzellen sind und deren Funktion übernehmen können. Der Wirkungsradius umfaßt hierbei alle Zellen des Organismus, die übereinstimmende Funktionen besitzen. Wenn man die makromolekularen Bestandteile des Protoplasmas einerseits als Antigen über die Bildung von Auto-Antikörpern, die sich gegen gleichartige Zellbestandteile des Organismus richten und in diesen Zellen die Stoffwechselvorgänge des strukturellen Umbaus anregen und andererseits als Schablonen einer autokatalytischen Erneuerung von defekten Strukturen ansieht, wobei sie eine autoplastische Reproduktion ihrer selbst mit eventuell individualspezifischen Abwandlungen induzieren (44), muß man den Begriff der Regeneration, als Ausdruck eines Stoffwechselvorgang, der mittels echter Mitosen und unter Wahrung des Formprinzips zur Neubildung von funktionstüchtigem, organspezifischen Gewebe führt (8), weiterfassen.

Am Anfang jeglicher Regeneration steht der Neubau der organspezifischen Eiweißkörper aus Aminosäuren (9), die sich an der Ribonukleinsäure zu einem vorbestimmten Muster anordnen. Hier greifen die Protoplasmabestandteile ein und dienen als Vorlage für die neuzubildenden Eiweißsubstanzen. So gesehen ließe sich eher der Begriff "molekulare Regeneration" vertreten (44).

Diese Theorie steht auch in Übereinstimmung mit der wissenschaftlichen Grundforschung auf dem Gebiet der experimentellen Genetik. Die Methoden der Transformation und Transduktion bezeichnet Butenandt als molekulare Transplantation. Ebenso beweiskräftig erscheint die Möglichkeit einer Überbrückung von Defekten an Gen-Wirkketten durch substitutionelle Zufuhr von Zellhomogenaten (45).

Da es bis heute unmöglich ist den Lokalisationsort des Struktur-schadens einer regenerationsbedürftigen Zelle ausfindig zu machen, bietet die molekulare Therapie, so paradox es klingen mag, ein zwar spezifisches, aber doch weitgespanntes Feld der Möglichkeiten.

203

VII THERAPIEMÖGLICHKEITEN DER ZELLULARTHERAPIE

Als großes Verdienst kann es Niehans angerechnet werden (28,29), daß er durch seine spektakulären Erfolge Naturwissenschaftler aller Gebiete und Nationen veranlaßt hat, seine Theorie durch Experimente zu objektivieren. So wurde im Laufe der Zeit ein solides, wissenschaftliches Fundament geschaffen, das sowohl die Möglichkeiten, aber auch die Grenzen einer solchen Therapie aufzeigt. Der Humanmedizin als Ausgangspunkt dieser Therapie folgte die Tiermedizin bald nach, wobei das Tier, einmal als reines Versuchsobjekt eine entscheidende Rolle spielt, zum anderen jedoch als Patient eine wertvolle Parallele zur Humanmedizin bietet. So sieht Ullrich (46, 47,48) vor allem beim Kleintier, speziell beim Hund, in der zellularen Therapie gute Anwendungsmöglichkeiten. Übereinstimmend mit der Humanmedizin sind die Anwendungsgebiete vor allem hormonelle Dysregulationen, degenerative Organerkrankungen und Verbrauchs- und Abnützungserscheinungen. Ullrich (46) behandelte unter anderem endokrin bedingte Dermatosen, die oft unheilbar erschienen, und degenerative Organerkrankungen mit gutem Erfolg.

Da psychische Faktoren beim Tier weitgehend ausgeschlossen werden können, sind diese Ergebnisse besonders wertvoll.

Jedoch ist es noch nicht an der Zeit, dieses Kapitel als abgeschlossen zu betrachten, vielmehr bedarf es noch mannigfaltiger Untersuchung und Erforschung.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. MATERIAL UND METHODIK

Für die Versuche standen männliche und weibliche Albinoratten aus eigener Zucht zur Verfügung, die standartisierte Preßlinge und Wasser ad libitum erhielten. Gehalten wurden die Tiere in 5er oder 6er Gruppen in genormten Käfigen mit Hobelspâneinstreu. Ihr Körpergewicht, das jeweils am Tag des Versuches ermittelt wurde, variierte zwischen 240 g und 270 g. Die Versuchsgruppen umfassten Tierzahlen von 20 - 60 Stück. Die Phosphoröl- bzw. Senecio-Gruppen, ohne gleichzeitige Verabreichung der Leberschutz-Substanzen, betrugen je nach Versuch 40 - 50% der Tiere.

Auf der Arbeit von Fischer (10) aufbauend wurde die Leberschädigung zunächst durch subcutane Injektion von 1%igem Phosphoröl hervorgerufen.

Fischer's Untersuchungen erbrachten nach Injektion von 0,2 ml. 1%igem Phosphoröl innerhalb von vierzehn Tagen sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch eine eindeutige Verfettung der Leber.

Um die Beeinflussung möglicher Spätschäden an der Leber durch Revitorganpräparate zu untersuchen, wurde zunächst die von Fischer gewählte Versuchsdauer von vierzehn Tagen auf drei Monate verlängert. Dabei wurde die anfangs injizierte Menge von 0,2 ml. 1%igem Phosphoröl bei den letzten beiden Versuchen auf 0,25 ml. und 0,3 ml. 1%igem Phosphoröl erhöht. Da sich jedoch innerhalb dieser Zeit zwar eine starke Leberverfettung, jedoch keine Spätschäden im Sinne einer Zirrhose im histologischen Präparat wahrnehmen ließen, wurde in der zweiten Hälfte der Versuche *Senecio vulgaris*, auch Kreuz- oder Grindkraut genannt, als leberschädigendes Agens verwandt. Es gehört zur Familie der Compositae und ist in der Tiermedizin als Ursache der "Schweinsberger Krankheit" des Pferdes in Deutschland, "Žďárer Pferdeseuche" in der Tschechoslowakei, "Sirasyke" in Norwegen (b. Pferd), "Kimberley Horse Disease" oder "Walk-about" in Australien, "Winton Disease" bei Pferd und Rind in Neuseeland, "Walking Disease" oder "Missouri River Bottom Disease" bei Pferd und Rind in USA, "Pictou Disease" beim Rind in Kanada und "Molteno Disease" bzw. "Dunsiekte" beim Rind in Südafrika weithin bekannt (7,38).

Senecio vulgaris enthält eine Reihe von Alkaloiden, die als Ester einer Hydroxypyrrrolizidinbase charakterisiert werden konnten, welche Träger der Toxizität sind (3).

Pro Tier und Tag wurde die Menge von 0,5 g *Senecio vulgaris* in pulverisierter Form verfüttert, wobei die Gabe der gleichen Menge Puderzucker die freiwillige Aufnahme erleichterte. Gewisse Schwankungen müssen bei dieser Applikationsform jedoch in Kauf genommen werden.

Als Präparate kamen die cytoplasmatischen Trockensubstanzen Nr. 26 und Nr. 63 zur Anwendung, die mit Hilfe des Lösungsmittels Nr. II, bestehend aus Aluminiumhydroxyd und Kieselsäure, 10 Minuten vor Versuchsbeginn in Lösung gebracht wurden. Die subcutane Applikation erfolgte am ersten Tag des Versuches, die Menge pro Tier betrug 0,33 ml.

Folgende Versuchsgruppen wurden gebildet:

1) KONTROLLGRUPPE (20 Tiere):

diese Gruppe diente der Überprüfung des Standardfutters, das allen Versuchstieren verabfolgt wurde hinsichtlich einer eventuellen leberschädigenden Komponente.

2) PHOSPHORÖLGRUPPEN (PH-GRUPPEN):

Tiere, die am ersten Versuchstag eine einmalige Dosis von 0,2 ml. (bzw. 0,25 und 0,3 ml.) 1%iges Phosphoröl sc. erhielten.

3) PHOSPHORÖL- und REVITORGAN 26 GRUPPEN (PH/26-GRUPPEN):

Tiere, die am ersten Versuchstag eine einmalige Dosis von 0,2 ml. (bzw. 0,25 und 0,3 ml.) 1%iges Phosphoröl sc. erhielten und gleichzeitig eine einmalige Dosis von 0,33ml. Revitorgan Nr. 26 sc.

4) PHOSPHORÖL - UND REVITORGAN 63 GRUPPEN (PH/63-GRUPPEN):

Tiere, die am ersten Versuchstag eine einmalige Dosis von 0,2 ml. (bzw. 0,25 und 0,3 ml.) 1%iges Phosphoröl sc. erhielten und gleichzeitig eine einmalige Dosis von 0,33 ml. Revitorgan Nr.63

5) SENECIOGRUPPEN (S-GRUPPEN):

Tiere, die neben der Grunddiät zusätzlich *Senecio vulgaris* erhielten.

6) SENECIO- und REVITORGAN 26 GRUPPEN (S/26 GRUPPEN):

Tiere, die neben der Grunddiät *Senecio vulgaris* und Revitorgan 26 erhielten.

7) SENECIO- und REVITORGAN 63 GRUPPEN (S/63 GRUPPEN):

Tiere, die neben der Grunddiät *Senecio vulgaris* und Revitorgan 63 erhielten.

Die auftretenden Leberschädigungen wurden nachgewiesen:

- a) klinisch, mit Hilfe des Ictotestverfahrens. Dazu wurde der Urin der im Versuch befindlichen Tiere im ersten Versuchsmonat täglich später im Abstand von drei Tagen untersucht;
- b) histologisch an Leberschnittpräparaten mit Fettfärbung (Fettrot 7 b), Haemalaun-Eosin-, Masson- Trichrom- und in einigen Fällen auch mit der Gitterfaserfärbung nach Wilder.

II. VORVERSUCHE

In sieben Versuchsreihen von je 20 Ratten wurde die Wirkung von Revitorgan auf mit Phosphoröl geschädigte Lebern im Drei-Monatsversuch geprüft. Jeweils acht Tiere einer Gruppe erhielten 0,2 ml. 1 % iges Phosphoröl sc., die anderen zwölf Tiere gleichzeitig 0,33 ml.

sc. Revitorgan Nr. 63 bzw. 26 injiziert.

Diese Versuche erbrachten eine Bestätigung der Untersuchungen, die von Fischer durchgeführt wurden.

Zur Dokumentation der Ergebnisse werden hier lediglich drei, der insgesamt sechzehn Tabellen wiedergegeben, die von diesen Versuchen erstellt wurden (s.S.15, 16, 17).

Innerhalb des Versuchszeitraumes starben von den Tieren, die lediglich Phosphoröl erhielten 50%, bei den Tieren mit Revitorganzusatz Nr. 63 betrug die Sterberate 8%, dagegen mit Revitorganzusatz Nr. 26 25%. In den Versuchsgruppen ist folgende Beobachtung bemerkenswert. Bei den Tieren der PH-Gruppen wiesen 75% der Versuchstiere positive Bilirubinwerte im Harn auf, 65% dieser Tiere starben im Laufe des Versuches. Dagegen trat bei den Tieren mit Zusatz von Revitorgan zunächst eine Bilirubinurie bei 46 % der Tiere auf. Bei den meisten (64%) verschwand sie im Laufe des Versuches und die Tiere blieben am Leben.

Die geschilderten Ergebnisse werden als Wirkungseffekt der Präparate Nr. 26 und 63 angesehen.

Da sich jedoch weder bei den gestorbenen noch bei den am Versuchsende getöteten Tieren Anzeichen für zirrhotische Veränderungen feststellen ließen, wurde in einem weiteren Versuch bei gleicher Versuchsanordnung die Menge des 1 %igen Phosphoröls auf 0,25 bzw. 0,3 ml. erhöht.

Jedoch war hierbei der toxische Effekt des Phosphors so hoch, daß alle Phosphoröltiere und 90% der Phosphoröl- und Leberschutzsubstanztiere innerhalb der ersten zwei Wochen starben, so daß eine Auswertung hinsichtlich des Schutzeffektes bei chronischen Leberschädigungen unmöglich wurde.

III. ERLÄUTERUNGEN DER TABELLEN

ERKLÄRUNG DER ABKÜRZUNGEN

♂	= männlich
♀	= weiblich
g	= Gramm
pos.	= positiv
neg.	= negativ
<u>pos.</u> neg.	= zunächst positive Werte verkehren sich ins Negative
V	= Verfettung
Va	= Vakuoläre Degeneration
N	= Nekrose
EZN	= Einzelzellnekrose
U	= Kernunruhe, Zellunruhe
G	= Gallengangsproliferation
B	= Bindegewebszubildung
+	= geringfügige Veränderung
++	= deutliche Veränderung
+++	= starke Veränderung
-	= keine Veränderung
g.E.	= gegen Ende des Versuchs positiv
pos.	

VERSUCHS - NUMMER		6	PH - GRUPPE PHOSPHOROEL 0.2 ml								VERSUCHS-BEGINN 2.2.73	
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE		8	1	2	3	4	5	6	7	8	VERSUCHSENDE 2.5.73	
GESCHLECHT			♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂		
GEWICHT			240g	270g	270g	250g	250g	260g	250g	250g		
BILIRUBINTEST			pos.	neg.	pos.	pos.	pos.	pos.	neg.	pos.		
KLINISCHE BEFUNDE			Abmag.	o. b. B.	Abmag.	Abmag. strupp. Haarkleid	Abmag.	Abmag.	o. b. B.	strupp. Haarkleid		
GESTORBEN + GETÖTET o			11.2.73 +	2.5.73 o	10.2.73 +	2.5.73 o	2.5.73 o	12.2.73 +	2.5.73 o	15.2.73 +		
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE			V+++	V++ N++	V++	V+++	V++	V+++ N+	V++	V++		
HISTOL. BEFUNDE			V+++	V+++ N+	V++	V++	V++	V+++ N+	V++	V+++		

VERSUCHS - NUMMER	b ₂	PH/63 GRUPPE PHOSPHOROEL 0.2ml												VERSUCHSBEGINN 2.2.73
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	12													VERSUCHSENDE 2.5.73
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
GESCHLECHT		♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	
GEWICHT		250g	250g	240g	250g	260g	240g	250g	270g	250g	250g	260g	250g	
BILIRUBINTEST		neg.	neg.	pos. → neg.	neg.	neg.	neg.	pos. → neg.	neg.	pos.	neg.	neg.	pos. → neg.	
KLINISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	strupp. Haarkl.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	
GESTORBEN + GETÖTET 0		2.5.73 0	2.5.73 0	2.5.73 0	2.5.73 0	2.5.73 0	2.5.73 0	2.5.73 0	2.5.73 0	12.2.73 +	2.5.73 0	2.5.73 0	2.5.73 0	
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE		V+	V-	V+	V-	V-	V+	V-	V+	V++	V-	V+	V-	
HISTOL. BEFUNDE		V+	V-	V+	V-	V-	V+	V-	V+	V++	V-	V+	V-	

VERSUCHS- NUMMER		PH/26 GRUPPE PHOSPHOROEL 0.2 ml												VERSUCHS-BEGINN 17.1.73		
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE														VERSUCHSENDE 9.5.73		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
GESCHLECHT		♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀		
GEWICHT		250g	250g	260g	250g	250g	240g	260g	260g	270g	250g	240g	250g	250g		
BILIRUBINTEST		pos. → neg.	neg.	neg.	pos. → neg.	pos.	pos. → neg.	pos. → neg.	neg.	pos.	neg.	neg.	neg.	pos.		
KLINISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	Abmag.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	Abmag. shrupp. Haarkl.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	Abmag.		
GESTORBEN + GETÖTET 0		9.5.73 0	9.5.73 0	9.5.73 0	9.5.73 0	5.4.73 +	9.5.73 0	9.5.73 0	9.5.73 0	22.1.73 +	9.5.73 0	9.5.73 0	9.5.73 0	24.1.73 +		
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE		V+	V-	V-	V-	V+	V-	V+	V-	V++	V-	V-	V-	V+		
HISTOL. BEFUNDE		V+	V-	V-	V-	V+	V-	V+	V-	V++	V-	V+	V+	V-		

IV. HAUPTVERSUCHE

Die Vorversuche hatten die Notwendigkeit ergeben, einen anderen Weg einzuschlagen, um eine chronische Leberschädigung zu erzeugen. Ausgehend von der Tatsache, daß *Senecio vulgaris* beim Pferd und zum Teil auch beim Rind eine Leber - Gehirnerkrankung (7) hervorruft, die mannigfaltige, regionsbedingte Namen trägt, bekamen die Ratten der folgenden Versuchsreihe an Stelle des Phosphoröls *Senecio vulgaris* in pulverisierter Form zur oralen Aufnahme.

Es wurden drei Versuchsreihen mit insgesamt 108 Tieren angelegt, die wiederum tabellarisch ausgewertet wurden (Tabellen s.S.20, Gruppeneinteilung s.S. 12).

Insgesamt wurden 24 Tiere bei gleichzeitig gesetztem Leberschaden mit Revitorgan 63 behandelt. Bei 24 Tieren hingegen wurde lediglich die Leberschädigung mit *Senecio vulgaris* durchgeführt. Alle Tiere überlebten die zehnwöchige Versuchsdauer. Bei den S-Gruppen zeigte sich gegen Ende des Versuches bei 66% der Tiere zum Teil starke Abmagerung, sowie struppiges Haarkleid und eine gewisse Apathie. Derartige Veränderungen ließen sich bei den S/63-Gruppen nicht nachweisen.

Wie die histologische Untersuchung der S-Gruppen ergab, entwickelte sich jedoch nur bei einem Tier eine ausgeprägte Leberzirrhose. Bei fünf Tieren wurden Veränderungen festgestellt, die man als Vorstadien einer Zirrhose ansehen kann (erhebliche Unterschiede in der Leberzellform und Zell- und Kerngröße, Einzelzellnekrosen, leichte Gallengangsproliferationen, leichte intralobuläre Zubildungen kollagener Fasern). Bei weiteren fünf Tieren wich die Leber nicht von der Norm ab. Bei allen übrigen (13) zeigte sich als Auswirkung der *Senecio*fütterung eine leichte bis mittelgradige Unruhe in der Kerngröße der Leberzellen bzw. in der Form der Zellen (s.Abb. 1,3 und 5).

Die Auswertung der Fettfärbungen der histologischen Schnitte erbrachte weder bei den Tieren der S-Gruppen noch bei denen der S/63-bzw. S/26-

Gruppen Anzeichen für pathologische Verfettungen.

Bei den 24 Tieren der S/63-Gruppen waren die Lebern in 17 Fällen ohne auffälligen Befund. Nur bei sieben Tieren wurden leichte Unruheerscheinungen im Hinblick auf Kern- und Leberzellgröße festgestellt. (s.Abb. 2 und 6).

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Wirkung von Revitorgan 26 an *Senecio vulgaris* geschädigten Rattenlebern getestet. Sowohl die S-Gruppe als auch die S/26-Gruppe umfasste 30 Tiere. Alle Tiere überlebten die neunwöchige Versuchsdauer.

In der S-Gruppe traten bei 70% der Tiere klinisch feststellbar Abmagerung, struppiges Haarkleid und Apathie auf.

Die makroskopischen Befunde der Lebern bei der Tötung wichen nicht von der Norm ab.

Die histologische Untersuchung ergab folgendes:

Bei drei Tieren waren keine Abweichungen von der Norm festzustellen. In 25 Fällen zeigten sich leichte Grade von Unruhe in der Kerngröße bzw. Zellform- und Größe der Leberzellen. Bei zwei Tieren war dieser Befund etwas deutlicher ausgebildet. Zirrhotische Prozesse bzw. Veränderungen, die schon im Sinne von eigentlichen Vorstadien gedeutet werden konnten (Gallengangsproliferationen bzw. intralobuläre Zubildung kollagener Fasern) waren nicht vorhanden oder höchstens angedeutet.

Die entsprechenden Daten für die S/26-Gruppe sind folgende:

Lediglich bei einem Tier konnte klinisch eine gewisse Abmagerung festgestellt werden. Makroskopisch waren die Lebern unauffällig. Bei der histologischen Untersuchung wurden folgende Punkte erhoben: In 23 Fällen konnte keine Abweichung von der Norm festgestellt werden und nur sieben Fälle wiesen leichtgradige Differenzen in der Größe der Leberzellkerne auf. (s.Abb.4)

Um dem Vorwurf zuvorzukommen, es handele sich bei Anwendung von Revitorganpräparaten nur um den Wirkungseffekt einer unspezifischen Eiweißtherapie, sollten noch zwei unspezifische Reiztherapeutika und zwar Omnadin und Yatren-Casein in derselben Versuchsanordnung auf ihre Wirksamkeit untersucht werden. Insgesamt wurden 36 Tiere in einer zehnwöchigen Versuchsdauer getestet, wobei jeweils $\frac{1}{3}$ der Tiere mit Yatren-Casein und $\frac{1}{3}$ mit Omnadin behandelt wurden. Das letzte Drittel wurde unbehandelt der zehnwöchigen *Senecio*-Fütterung ausgesetzt, die selbstverständlich bei allen 36 Tieren gleichmäßig erfolgte. Bei der Auswertung dieses Versuches ließen sich keine Unterschiede zwischen den S-Gruppen und den zusätzlich mit Yatren-Casein bzw. Omnadin behandelten Tiere feststellen.

VERSUCHS - NUMMER	1 ₁	S-GRUPPE												VERSUCHSBEGINN 16.5.73	
	ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	12	VERSUCHSENDE 2.8.73												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
GESCHLECHT		♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	
GEWICHT		240g	240g	250g	260g	250g	270g	260g	250g	250g	260g	250g	250g	250g	
BILIRUBINTEST		neg.	neg.	neg.	g.E. pos.	neg.	neg.	g.E. pos.	neg.	neg.	g.E. pos.	neg.	g.E. pos.	g.E. pos.	
KLINISCHE BEFUNDE		o.b.B.	Apathie	Abmag.	strupp. Haarkleid	Abmag. strupp. Haarkleid	o.b.B.	strupp. Haarkleid	Abmag.	o.b.B.	Abmag. strupp. Haarkleid	Abmag.	Abmag. strupp. Haarkleid	Abmag. strupp. Haarkleid	
GETÖTET 0		2.8.73 0	2.8.73 0	2.8.73 0	2.8.73 0	2.8.73 0	2.8.73 0	2.8.73 0	2.8.73 0	2.8.73 0	2.8.73 0	2.8.73 0	2.8.73 0	2.8.73 0	
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	
HISTOL. BEFUNDE		o.b.B.	U+	U++ B+	U+/-	U++ G+ B+	o.b.B.	U++ EZN B+	U+	U+/-	U+	U++ B+	U++ B+	U+++ B+++	

verkleinert
leicht
höckerig

VERSUCHS- NUMMER	21	S-GRUPPE										VERSUCHS-BEGINN 31.5.73	
												VERSUCHSENDE 15.8.73	
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
GESCHLECHT		♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
GEWICHT		250g	260g	250g	250g	270g	260g	250g	250g	240g	240g	250g	260g
BILIRUBINTEST		neg.	neg.	neg.	g.E. pos.	neg.	g.E. pos.	neg.	neg.	neg.	g.E. pos.	neg.	g.E. pos.
KLINISCHE BEFUNDE		Abmag.	Abmag.	Abmag. strupp. Haartleid	Abmag.	o.b.B.	Abmag.	o.b.B.	o.b.B.	Abmag.	strupp. Haartleid	o.b.B.	Abmag.
GETÖTET	o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
BEFUNDE		U+ EZN Va +	o.b.B.	U+ Va +	U+ Va +	o.b.B.	U+ Va +	U+ Va +	U+ Va +	U+ Va +	U+/- Va +	U+ EZN	o.b.B.

VERSUCHS - NUMMER		S63 - GRUPPE												VERSUCHS-BEGINN 31.5.73	
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE														VERSUCHSENDE 15.8.73	
22		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
12															
GESCHLECHT		♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂
GEWICHT		250g	250g	270g	260g	250g	240g	250g	260g	270g	250g	250g	250g	260g	260g
BILIRUBINTEST		neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
KLINISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
GETÖTET 0		15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o	15.8.73 o
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
HISTOL. BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	U+/-	o.b.B.	U+/-	U+	U+/-	o.b.B.	U+/-	o.b.B.	U+/-	o.b.B.	U+/- Va+/-

VERSUCHS - NUMMER	31	S-GRUPPE										VERSUCHSBEGINN 6. 6. 73	
	ANZAHL DER VERSUCHSTIERE											VERSUCHSENDE 14. 8. 73	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
GESCHLECHT		♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀		
GEWICHT		270g	250g	250g	260g	260g	250g	250g	240g	240g	250g		
BILIRUBINTEST		neg.	g.E. pos.	neg.	g.E. pos.	neg.	neg.	g.E. pos.	neg.	g.E. pos.	neg.		
KLINISCHE BEFUNDE		Abmag.	o.b.B.	Abmag.	Abmag. strupp. Haarkleid	o.b.B.	Apathie	Abmag.	o.b.B.	strupp. Haarkleid	o.b.B.		
GETÖTET O		14.8.73 O	14.8.73 O	14.8.73 O	14.8.73 O	14.8.73 O	14.8.73 O	14.8.73 O	14.8.73 O	14.8.73 O	14.8.73 O		
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.		
HISTOL. BEFUNDE		U+	o.b.B.	U+	U+	U+	U+/-	U+	U+/-	U+	U+		

VERSUCHS - NUMMER	31	S-GRUPPE										VERSUCHSBEGINN 6. 6. 73	
												VERSUCHSENDE 14. 8. 73	
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	30	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
GESCHLECHT		♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀		
GEWICHT		250g	250g	260g	270g	250g	250g	240g	250g	250g	250g		
BILIRUBINTEST		neg.	neg.	neg.	neg.	g.E pos.	neg.	neg.	neg.	g.E pos.	g.E pos.		
KLINISCHE BEFUNDE		Abmag.	Abmag.	Apathie strupp. Haarkleid	o. b. B.	Apathie	o. b. B.	Abmag. strupp. Haarkleid	Abmag.	strupp. Haarkleid	Apathie		
GETÖTET O		14.8.73 0	14.8.73 0	14.8.73 0	14.8.73 0	14.8.73 0	14.8.73 0	14.8.73 0	14.8.73 0	14.8.73 0	14.8.73 0		
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE		o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.	o. b. B.		
HISTOL. BEFUNDE		o. b. B.	U+	U+	U+	U+	U+/-	U+	U+	U+	U+		

VERSUCHS - NUMMER	31	S-GRUPPE										VERSUCHSBEGINN 6.6.73	
												VERSUCHSENDE 14.8.73	
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	30	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
GESCHLECHT		♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀		
GEWICHT		250g	250g	270g	260g	260g	260g	250g	250g	250g	250g		
BILIRUBINTEST		9.E. pos.	neg.	neg.	neg.	neg.	g.E. pos.	g.E. pos.	g.E. pos.	neg.	neg.		
KLINISCHE BEFUNDE		Abmag.	Abmag.	strupp. Haarkleid	o.b.B.	o.b.B.	strupp. Haarkleid	Apathie	Abmag. strupp. Haarkleid	o.b.B.	Apathie		
GETÖTET ○		14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○		
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.		
HISTOL. BEFUNDE		U+	U+	o.b.B.	U+/-	U+ EZN	U+	U+/-	U+	U+	U++ G+		

VERSUCHS - NUMMER	3 ₂	S26-GRUPPE										VERSUCHSBEGINN 6.6.73
												VERSUCHSENDE 14.8.73
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
GESCHLECHT		♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀
GEWICHT		240g	250g	260g	260g	250g	260g	270g	250g	250g	250g	250g
BILIRUBINTEST		neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
KLINISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
GETÖTET ○		14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○	14.8.73 ○
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.
HISTOL. BEFUNDE		U+/-	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	U+/-	o.b.B.	U+/-	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.

VERSUCHS - NUMMER	32	S26-GRUPPE										VERSUCHSBEGINN 6.6.73	
												VERSUCHSENDE 14.8.73	
ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	30	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
GESCHLECHT		♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀		
GEWICHT		250g	240g	250g	250g	260g	250g	270g	250g	250g	240g		
BILIRUBINTEST		neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.		
KLINISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.		
GETÖTET o		14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o		
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.		
HISTOL. BEFUNDE		o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	U+/-	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.		

VERSUCHS - NUMMER	32	S26 - GRUPPE										VERSUCHS-BEGINN 6.6.73	
	ANZAHL DER VERSUCHSTIERE	30											VERSUCHSENDE 14.8.73
			21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
GESCHLECHT			♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♀	
GEWICHT			250g	260g	240g	250g	250g	250g	260g	250g	250g	250g	
BILIRUBINTEST			neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	
KLINISCHE BEFUNDE			o.b.B.	o.b.B.	Abmag.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	
GETÖTET o			14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	14.8.73 o	
MAKROSKOPISCHE BEFUNDE			o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	o.b.B.	
HISTOL. BEFUNDE			o.b.B.	o.b.B.	U+/-	o.b.B.	o.b.B.	U+/-	o.b.B.	o.b.B.	U+/-	o.b.B.	

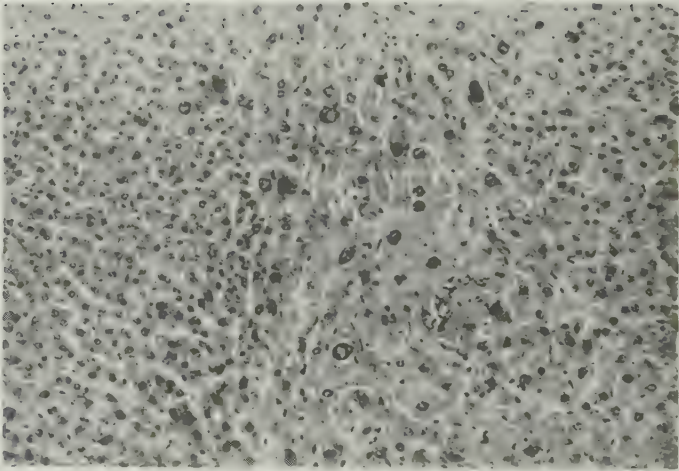


Abb. 1 Herdförmige deutliche Kern- und Zellgrößen-
unterschiede bei einem Tier der S-Gruppe.
Haemalaun-Eosin-Färbung, Obj. 10 x

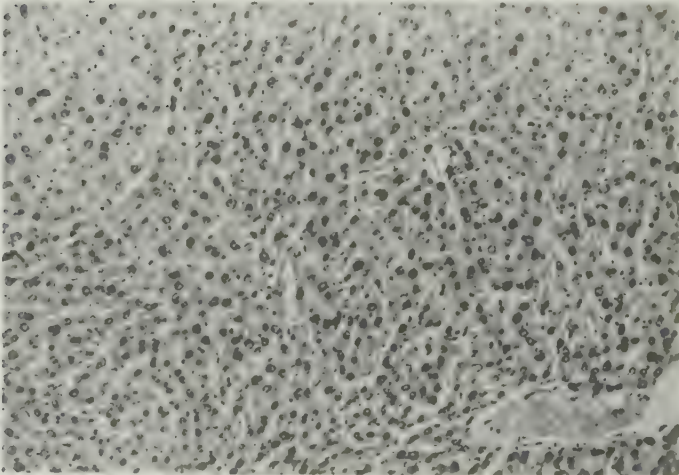


Abb. 2 Leberparenchym eines Versuchstieres, behandelt
mit Revitorgan Nr. 63.
Haemalaun-Eosin-Färbung, Obj. 10 x

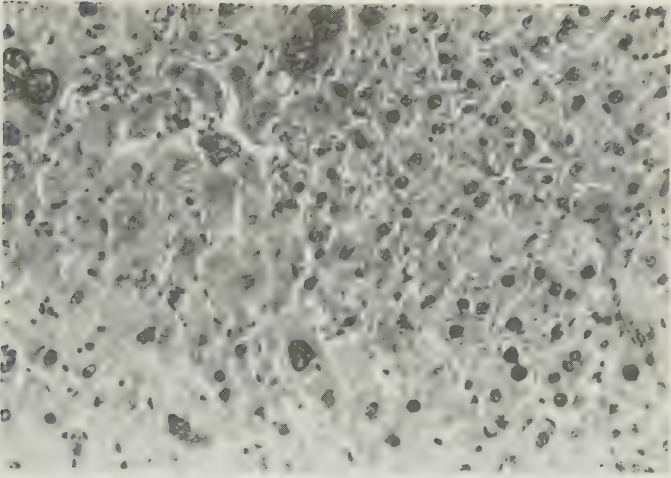


Abb. 3 Zellriesenformen und Riesenkerne z.T. mit Kernwandhyperchromasie eines Tieres aus der S-Gruppe, Haemalaun-Eosin-Färbung, Obj. 16 x

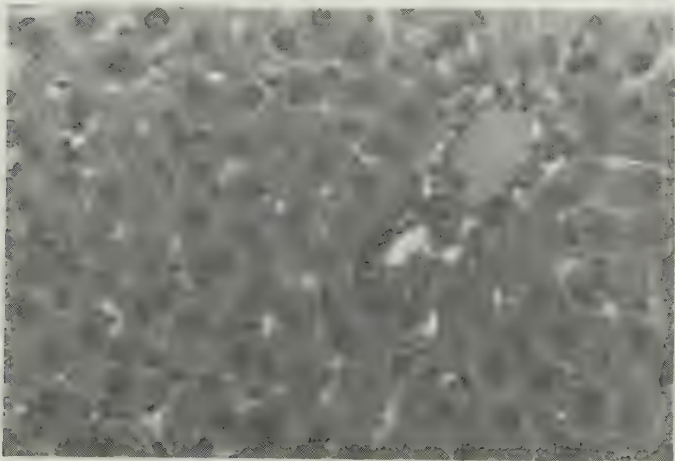


Abb. 4 Leberparenchym eines Versuchstieres, behandelt mit Revitorgan Nr. 26.
Haemalaun-Eosin-Färbung, Obj. 10 x

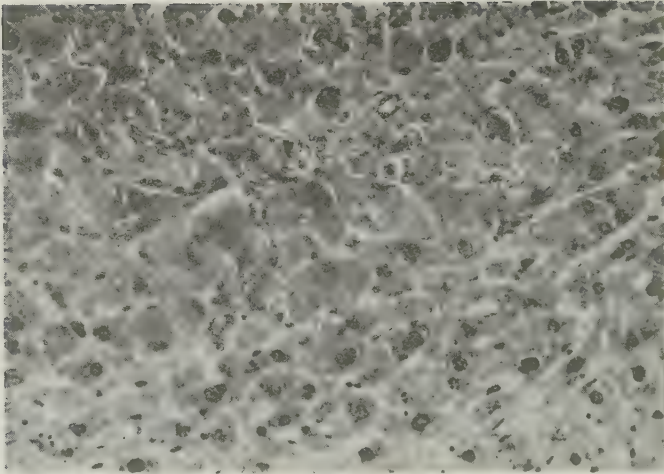


Abb. 5 Beginnende Regeneration von Gallengängen und Kern- sowie Zellgrößenunterschiede bei einem Tier der S-Gruppe, Haemalaun-Eosin-Färbung, Obj. 16 x

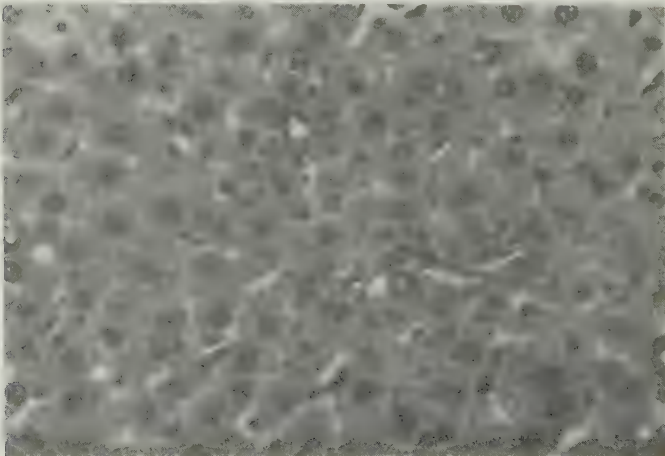


Abb. 6 Gallengang eines Versuchstieres, behandelt mit Revitorgan Nr. 63, Haemalaun-Eosin-Färbung, Obj. 16 x

D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Es war Aufgabe der Arbeit zu prüfen inwieweit der cytoplasmatischen Therapie eine Wirksamkeit auf Spätschäden der experimentell geschädigten Lebern zugesprochen werden kann. Es sollten dabei Präparate der Revitorganreihe und zwar die Nr. 26 und Nr. 63 getestet werden.

Eine erste Versuchsreihe, bei der eine Leberschädigung mit 0,2 ml. 1%igem Phosphoröl gesetzt wurde, zeigte daß die Präparate 26 und 63 eine leberschützende Wirkung besitzen.

Eine degenerative Verfettung des Organs konnte weitgehend verhindert werden. Die Zahl der Todesfälle im Dreimonatsversuch sank von 50% bei den PH-Gruppen auf 8% bei den PH/63-Gruppen bzw. 25% bei den PH/26-Gruppen.

Somit ergibt sich, daß das Präparat 63 den besseren Wirkungseffekt aufwies.

Damit können die Ergebnisse der Untersuchungen von Fischer bestätigt werden.

Das eigentliche Ziel, durch Seneciofütterung an die Versuchstiere regelmäßig einen chronischen Leberschaden zu erzeugen (Zirrhose) wurde unter den genannten Versuchsbedingungen nicht erreicht. Die Ursache hierfür bleibt unbekannt.

Von den insgesamt 54 lediglich mit Senecio gefütterten Tieren konnte nur bei einem Tier eine ausgeprägte Zirrhose bestätigt werden. In fünf Fällen zeigten sich Veränderungen, die man im Sinne eines Vorstadiums einer Zirrhose deuten kann (Sedlmeier, Dahme, Schiefer) (38). Bei der Mehrzahl der Tiere waren die Veränderungen recht dezent ausgebildet und bestanden im wesentlichen in einer Zell- und Kernunruhe der Leberzellen. Entsprechende Befunde sind als Frühveränderungen nach Verfütterung von Senecio vulgaris an der Rattenleber von Sedlmeier, Dahme und Schiefer beschrieben worden. In Einzelfällen war die Leber jedoch auch völlig unverändert.

Obgleich schwere Leberschäden mit Seneciofütterung nicht zu erreichen waren, so lassen die Ergebnisse des Versuche mit den Präparaten 63 und 26 doch eine Aussage über einen Leberschutzeffekt zu.

In der Versuchsreihe, in der Tiere mit Seneciofütterung und solche

mit Senecio und Substanz 63 standen, ist die Wirkung am deutlichsten.

Hier fanden sich bei Seneciofütterung die häufigsten und schwersten Leberveränderungen (u.a. 1x Zirrhose, 5x Praezirrhose).

Bei entsprechender Zugabe von Revitorgan 63 wurde nur ab und an eine leichte Kern- bzw. Zellunruhe der Leberzelle festgestellt.

Weniger augenfällig ist das Ergebnis mit dem Revitorgan Nr. 26.

In dieser Gruppe konnten bei der Seneciofütterung nur leichte Veränderungen gefunden werden, die höchstens in einem Fall als praeczirrhosisches Stadium angesprochen werden konnten.

Vergleicht man dies mit den Befunden bei den Tieren, denen neben Senecio vulgaris gleichzeitig Revitorgan 26 verabfolgt wurde, so läßt sich jedoch auch hier ein gewisser Wirkungseffekt ablesen.

Die Zahl der Fälle mit unruhigem Kern- und Leberzellbild war deutlich niedriger (27 zu 7 Fälle).

Die eigenen Versuche haben weiterhin gezeigt, daß der Effekt, der den Substanzen 63 und 26 zukommt mit Yatren-Casein und Omnadin nicht erzielt werden kann. Damit dürfte es sich bei der Wirkungsweise der Revitorganpräparate nicht um eine sogen. unspezifische Reiztherapie handeln.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In experimentellen Untersuchungen an Ratten wurde die leberschützende Wirkung der cytoplasmatischen Präparate Revitorgan Nr. 26 und Nr. 63 mit Hilfe klinischer, makroskopischer und mikroskopischer Untersuchungen der Leber geprüft.

Die Leberschädigung wurde durch Phosphoröl bzw. Senecio vulgaris gesetzt.

Nach Phosphorölschädigung (0,2 ml. 1%ig sc.) entstand eine degenerative Verfettung, die bei 50 % der Ratten zum Tode führte. Die Rate der Todesfälle lag bei gleichzeitiger Verabfolgung von Revitorgan Nr. 63 bei 8% bzw. Revitorgan Nr. 26 bei 25 %.

Trotz langdauernder Seneciofütterung gelang es nicht bzw. nur in Einzelfällen ausgesprochene Spätschäden an der Leber der Versuchstiere zu erzeugen.

In der Masse der Fälle fand sich lediglich eine Unruhe in der Kerngröße bzw. in der Leberzellgestalt.

Diese Frühveränderungen konnten jedoch durch Verabreichung von Revitorgan Nr. 63 und Nr. 26 deutlich an Zahl verringert werden.

Revitorgan Nr. 63 zeigt dabei die bessere Wirkung.

Bei Omnadin und Yatren-Casein konnte kein Schutzeffekt nachgewiesen werden.

SUMMARY

In experimental analyses the liver protecting effect of the cytoplasmatic substances "Revitorgan Nr 26 and Nr. 63" by clinical, macroscopic and microscopic tests in albinorats were examined. The liver damage was set by phosphoric oil or *Senecio vulgaris*, respectively.

After damage by phosphoric oil a degenerative obesity arose, which by 50 % of all the rats led to death. The rate of deceases after simulataneous deliverance of Revitorgan Nr. 63 was fixed at 8 % and of Revitorgan Nr. 26 at 25 %.

In spite of longlasting feeding with *Senecio vulgaris* one did not, or respectively only in individual cases, succeed to produce strongly marked liver late damages of the test animals.

In the majority of cases solely a disquietude concerning the sizes of the nuclei as well as in the cellular form of the liver arose. The premature variations however could clearly be diminished in number by giving Revitorgan Nr. 63 and Nr. 26. Revitorgan Nr. 63 thereby showed the better effect.

Omnadin and Yatren-Casein did not show any protecting effect.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Andres, G. Wachstumsreaktion von Urniere und Leber auf intravasculäre Injektionen von Suspensionen embryonaler Leber und Niere bei Hühnerembryonen.
Vortrag auf dem II. Internationalen Kongreß für Zell- und Histotherapie, Wiesbaden 1959
- 2) Andres, G. Wirkung von Gewebsinjektionen auf den embryonalen Organismus.
Therapiewoche 12 (11) : 432 (1962)
- 3) Bentz, H. Nutztiervergiftungen
Erkennung und Verbreitung
Fischer Verlag, Jena, 1969
- 4) Bernhard, P. Über die Wirkung von Frischzellen- und Trockenzellen-Implantation von Kaninchenendometrium auf den Uterus kastrierter Kaninchen.
Vortrag auf dem II. Internationalen Kongreß für Zell- und Histotherapie, Wiesbaden 1959
- 5) Bienengräber, A. Über die Wirkung von p-Dimethylaminoazobenzol (DMAB) auf Leber und Milz der Ratte.
Verh. Dtsch. Path. Ges. 39, 349-353, 1955
- 6) Cordaro, M. Tissulartherapie.
Verlag Braun, Karlsruhe 1955
- 7) Dahme, E. ; Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere
Weiss, E. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1968

- 8) Dittmar, F. Wachstumsvorgänge bei Frischzellenbehandlung von Mäusen.
Die Therapiewoche, 7, 7, Januar 1957
- 9) Dyckerhoff, H. Über den Neubau lebender Substanzen.
Ärztliche Praxis IX: 15 (1957)
- 10) Fischer, G. Experimentelle Untersuchungen über die
Wirkung zellspezifischer Substanzen auf
die experimentellgeschädigte Rattenleber.
Diss. München 1960
- 11) Frei, W. Allgemeine Pathologie für Tierärzte.
Paul Parey Verlag, Berlin - Hamburg, 1963.
- 12) Grau, H. Grundriß der Histologie und vergleichenden
Walter, P. makroskopischen Anatomie der Haussäugetiere.
Paul Parey Verlag, Berlin - Hamburg, 1967.
- 13) Harbers, E. zit. von Neumann, K. in: Zellforschung und
Zellulartherapie. (S. 362)
Schmid, F. und Stein, J.
Hans Huber Verlag, Bern u. Stuttgart, 1963
- 14) Henning, N. Klinische Laboratoriumsdiagnostik.
Verlag Urban und Schwarzenberg, München -
Berlin, 1959
- 15) Hötzl, H.A. Die Behandlung chronischer Leberentzündungen und Lebercirrhosen mit Leber-Mitochondrien-Suspensionen.
Medizinische Wochenschrift 102: 1670
bis 1674 (1960)

- 16) Hutyra, F. v. Spezielle Pathologie und Therapie der
Marek, J. Haustiere. Bd. 2, Organkrankheiten.
Gustav Fischer Verlag, Jena, 1952
- 17) Kalk, H. u. Untersuchungen zur Behandlung der chro-
Wildhirt, E. nischen Hepatitis und der Leberzirrhose
mit Leberextrakten.
Deutsche medizinische Wochenschrift
(1952) S. 130.
- 18) Karlson, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Für Mediziner und Naturwissenschaftler
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967
- 19) Kment, A. Tierexperimentelle Revitalisierungsnach-
weise nach Zellinjektionen.
III. Internationaler Kongreß für Zellular-
therapie, Paris 1961
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart
- 20) Kment, A. Die tierexperimentelle Objektivierung des
Revitalisierungseffektes nach Zellinjekti-
onen.
Ref. aus: Zellforschung und Zellular-
therapie. Schmid, F. und Stein, J.
Hans Huber Verlag, Bern und Stuttgart, 1963
- 21) Kment, A. Allgemeines über Zellstrukturen und ihre
Funktionen.
Ref. aus: Zellforschung und Zellular-
therapie. Schmid, F. und Stein, J.
Hans Huber Verlag, Bern und Stuttgart, 1963

- 22) Küttner, H. Verimpfung an Stelle der Transplantation hochwertiger Organe.
Berliner klinische Wochenschrift 49: 571 (1912)
- 23) Kuhn, W. u. Untersuchungen über die Wirkung und den Knüchel, F. Wirkungsmechanismus von foetalen tierischen Trockenzellen.
Zeitschrift experimenteller Medizin 123: 351 - 368 (1954)
- 24) Laudahn, G. zit. von Neumann, K. in: Zellforschung und Zellulartherapie. (S. 372)
Schmid, F. und Stein, J.
Hans Huber Verlag, Bern und Stuttgart, 1963
- 25) Lettrè, B. Prüfung der organspezifischen Wirkung von Zellinjektionen.
Therapiewoche 1955 zit. Marshak S. 152
- 26) Marchand, F. Der Prozeß der Wundheilung, Enke, Stuttgart (1902), zit. Bünger und Eisselberg.
- 27) Neumann, K. Beeinflussung experimenteller Leberschädigungen durch Gewebeinjektionen.
Ref. aus: Zellforschung und Zellulartherapie Schmid, F. und Stein, J.
Hans Huber Verlag, Bern und Stuttgart, 1963
- 28) Niehans, P. Die Zellulartherapie, Urban und Schwarzenberg, München (1954)
- 29) Niehans, P. Einführung in die Zellulartherapie.
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart (1957)

- 30) Öetzmann, H.J. zit. von Neumann, K. in Zellforschung
und Zellulartherapie. (S. 374)
Schmid, F. und Stein, J.
Hans Huber Verlag, Bern und Stuttgart, 1963
- 31) Paracelsus (herausgegeben von B. Aschner)
Über die Behandlung der Pest.
Verlag von Gustav Fischer, Jena, 1926
- 32) Rietschel, H.G. Problematik und Klinik der Zellulartherapie.
Urban und Schwarzenberg, München, 1957
- 33) Rietschel, H.G. Ärztl. und wissenschaftl. Probleme bei der
Injektion von Zellen.
Die Therapiewoche, 7, 1/2, Oktober 1956
- 34) Schmid, F. Verteilungsprinzipien injizierter Fremdge-
webe.
Vorträge anlässlich der 8. Arbeitstagung
der Deutschen Gesellschaft für Zellular-
therapie, Bad Homburg, 1960.
- 35) Schmid, F. Aufnahme und Verteilungsprinzipien in-
jizierter Fremdgewebe.
Vortrag auf dem III. Internationalen Kon-
greß für Zellulartherapie, Paris, Juni 1961.
Verlag Hans Huber, Bern - Stuttgart.
- 36) Schmid, F. u. Zellforschung und Zellulartherapie.
Stein, J. Medizinischer Verlag Hans Huber, 1963
- 37) Schmid, F. Haben Frisch- und Trockenzellen eine or-
Schuster, W., gansspezifische Wirkung?
Krebs, H. Medizinische Klinik 26: 1202 - 1206 (1959)

- 38) Sedlmeier, H. Frühveränderungen an der Rattenleber nach
Dahme, E., Fütterung von *Senecio vulgaris* (Kreuzkraut)
Schiefer, B. und von p-Dimethylaminoazobenzol (Buttergelb)
Sonderdruck aus "Zentralblatt für Veterinär-
medizin" Bd. VI, Heft 9 (1959), S. 854 - 871
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
- 39) Starkenstein, E. Toxikologie.
Ein Buch für Ärzte, Medizinalbeamte und
Medizinstudierende,
Urban und Schwarzenberg, München (1957)
- 40) Stöwor, P. Untersuchungen über die Einwirkung von
Niehans Trockenzellen auf regenerierendes
Lebergewebe.
Diss. med. vet., Giessen (1956)
- 41) Theurer, K. Die zytoplasmatische Therapie.
Stuttgart, 1957
- 42) Theurer, K. Grundlagen der zytoplasmatischen Therapie
und praktische Gesichtspunkte für die An-
wendung.
Ärztliche Praxis 11 (35): 1120 - 1122 (1959)
- 43) Theurer, K. Die zytoplasmatische Therapie - eine echte
Regenerationstherapie.
Medizin heute 8: 433 - 436 (1956)
- 44) Theurer, K. Die Spezifität von zytoplasmatischen Organ-
substanzen unter besonderer Berücksichtigung
solcher aus Placenta und die isolierte An-
wendung ihres materalen und foetalen Anteils.
Die Therapiewoche 7, 11, Mai 1957

- 45) Theurer, K. Die Zellulartherapie und verwandte Methoden, Objektivierung und therapeutische Anwendung.
Die Therapiewoche, Juni 1961, S. 511
- 46) Ullrich, K. Zellulartherapie in der Tierheilkunde.
Die Therapiewoche, 7, 14/15, 1957, S. 515
- 47) Ullrich, K. Vortrag auf der 6. Tagung für Zellulartherapie in Bad Homburg am 6./7.7.57,
Ref.: Medizinische Klinik 1957, 46, 4
- 48) Ullrich, K. Vortrag auf der 4. wiss. Tagung des Forschungskreises für Zellulartherapie,
Ref.: DL 1957, 14, 401-404

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich es nicht versäumen, Herrn Prof. Dr. K. Ullrich für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung und freundliche Förderung meiner Arbeit herzlich zu danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. J. v. Sandersleben, der mir die histologische Auswertung meiner Arbeit im Pathologischen Institut der Tierärztlichen Fakultät ermöglichte.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. O. Geisel für die Anfertigung der fotografischen Aufnahmen und freundliche Unterstützung, ebenso Herrn Dr. E. Ernst und Dr. W. Schaudinn.

Nicht zuletzt gilt mein Dank den Damen Ziesche, Kemper, Meißner und Winkler für ihre technische Mithilfe.

L E B E N S L A U F

Als Tochter des I. Staatsanwaltes Albert Wigge und seiner Ehefrau Marie-Theres, geb. Woerdehoff, wurde ich am 16. Januar 1948 in Detmold geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Bielefeld, trat ich in das neusprachliche Hildegardis-Gymnasium in Hagen ein, wo ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem Wintersemester 1967/68 studierte ich in München Tiermedizin. Dieses Studium schloß ich im September 1972 mit dem Staatsexamen ab. Ab November 1972 war ich Doktorandin in der Tierklinik der Inneren Medizin.

